



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ**

Характер патогенных генетических вариантов при нефротическом синдроме у детей в Российской Федерации

**Милованова Анастасия Михайловна
к.б.н. Пушков Александр Алексеевич
к.б.н. Савостьянов Кирилл Викторович
к.м.н. Ананьин Петр Владимирович
к.м.н. Вашурина Татьяна Валериевна
д.м.н., проф. Цыгин Алексей Николаевич**

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО, 20.11.2021



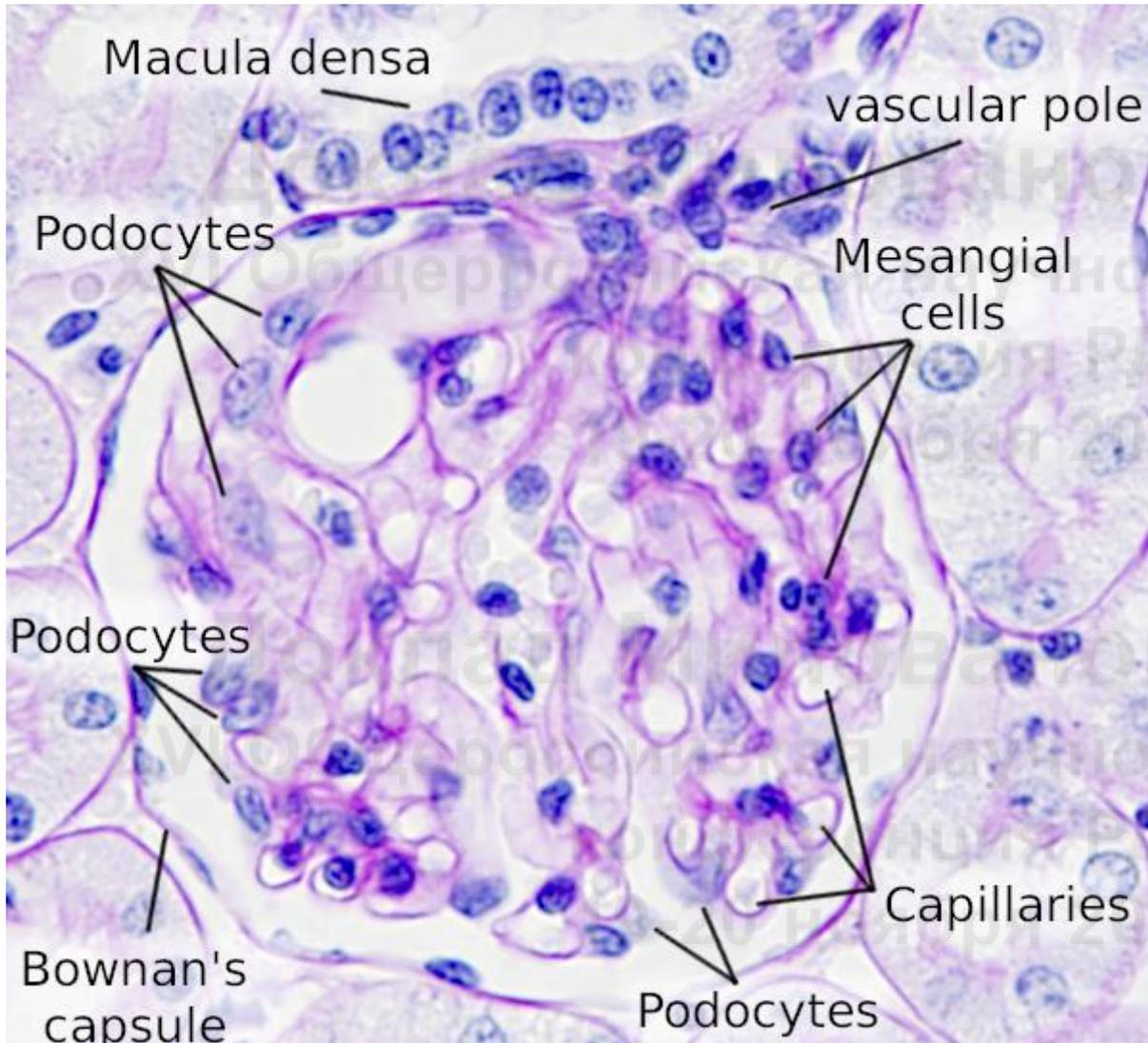
Около 12-15% детей со стероидрезистентным НС (СРНС) не отвечают на иммуносупрессивную терапию и 50% из них прогрессируют до хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии в течение 15 лет*.

Наиболее проблемные группы:

Врожденный нефротический синдром манифестирует в течение первых 3 месяцев жизни ребенка.

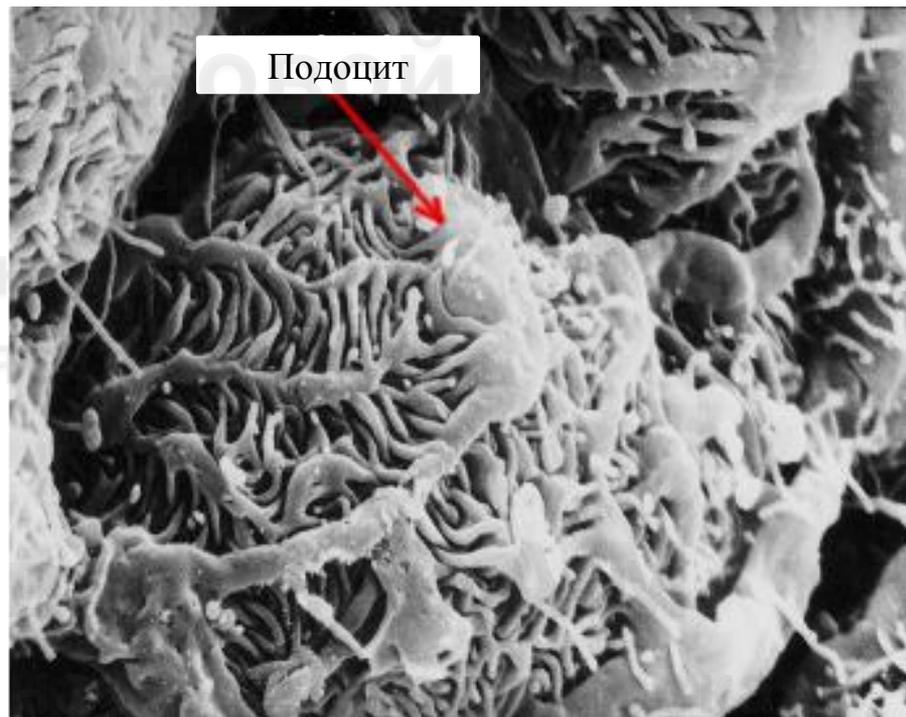
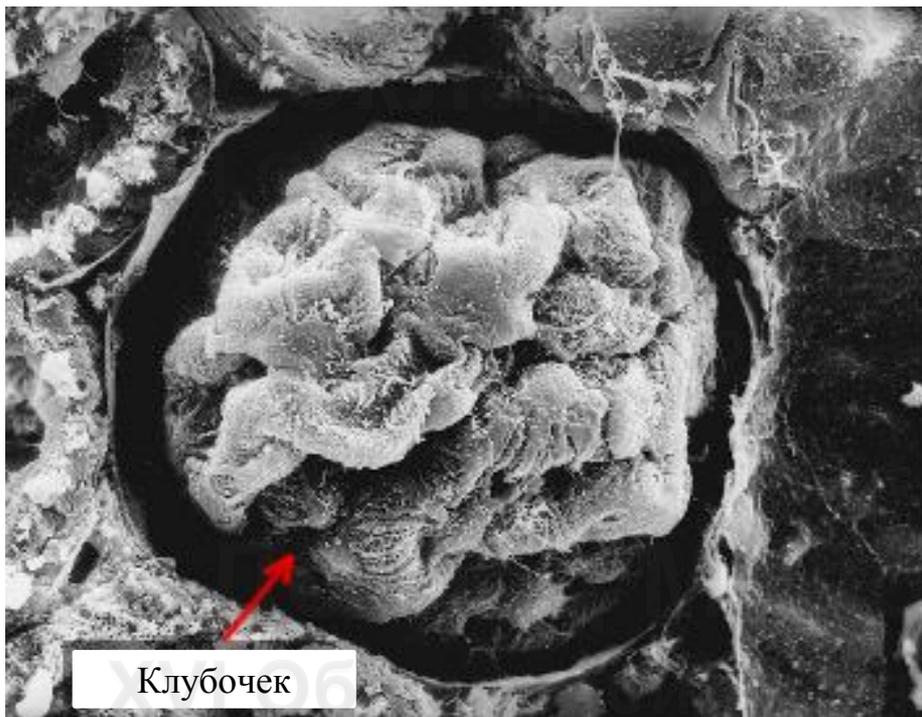
Инфантильный нефротический синдром манифестирует в возрасте между 3 месяцами и 1 годом жизни.

*Mekahli D. [и др.]. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study // Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2009. № 8 (24). С. 1525–1532.



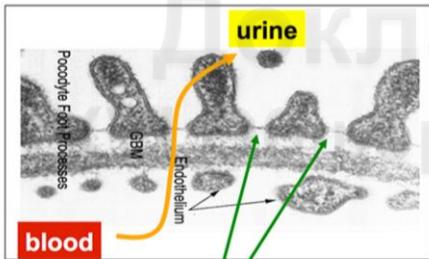
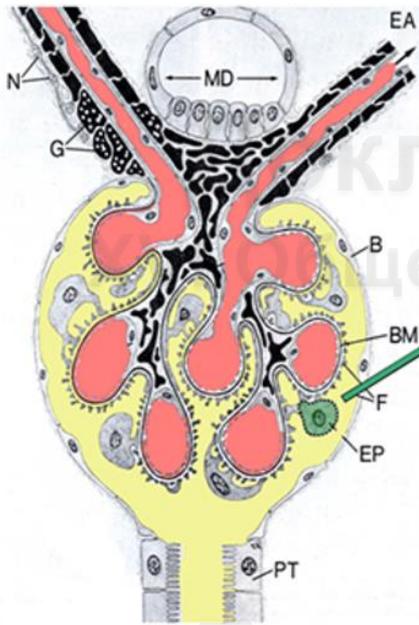
ПОДОЦИТЫ -
висцеральные
эпителиальные клетки,
внешний слой клубочкового
капилляра.

<https://www.kidneyresearchcenter.org/42/Research/Podocyte-Biology-and-Glomerular-Diseases/Podocyte-signaling-and-glomerular-biology-%E2%80%93-Thomas-Benzing.htm>

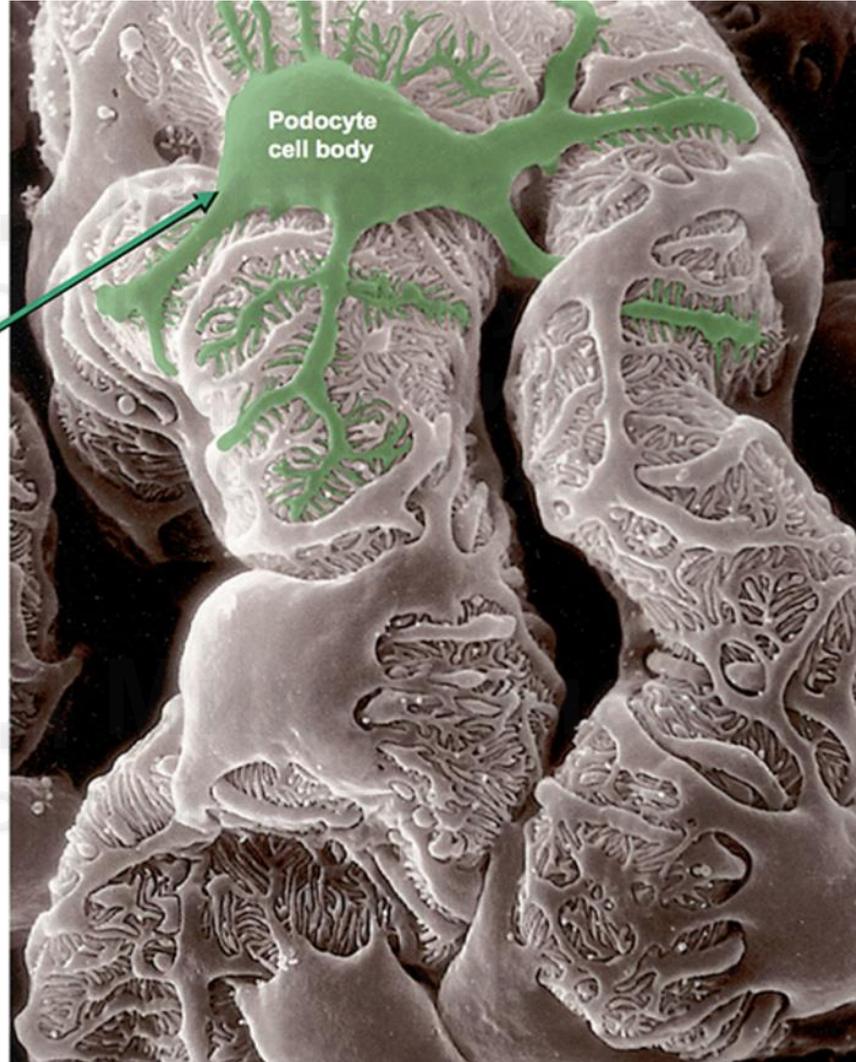


конференция РДО

<https://www.kidneyresearchcenter.org/42/Research/Podocyte-Biology-and-Glomerular-Diseases/Podocyte-signaling-and-glomerular-biology-%E2%80%93-Thomas-Benzing.htm>



slit diaphragm



A.M.
 тическая

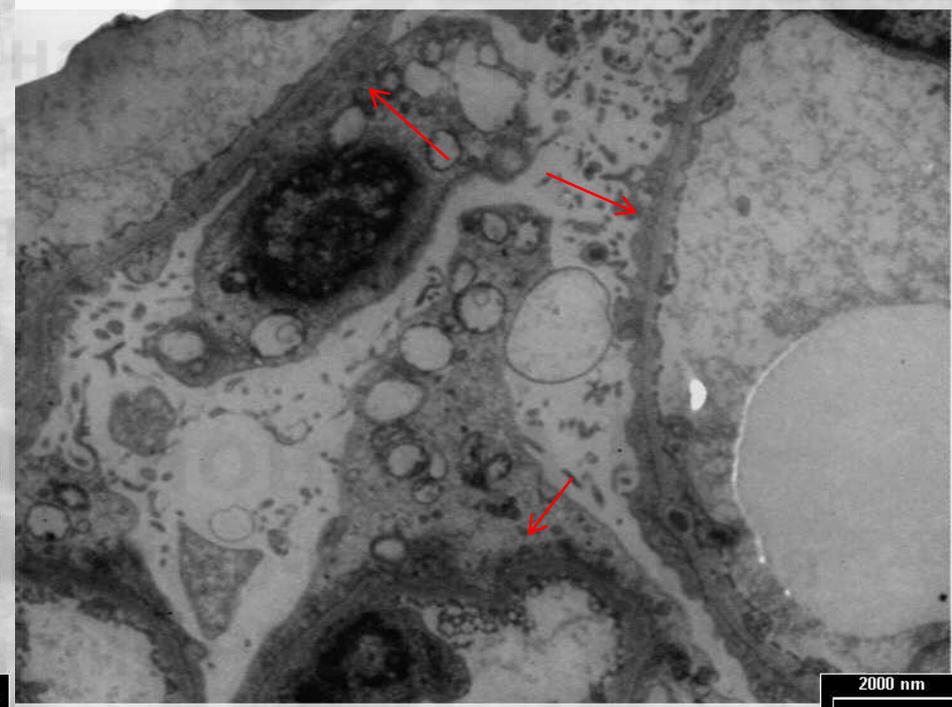
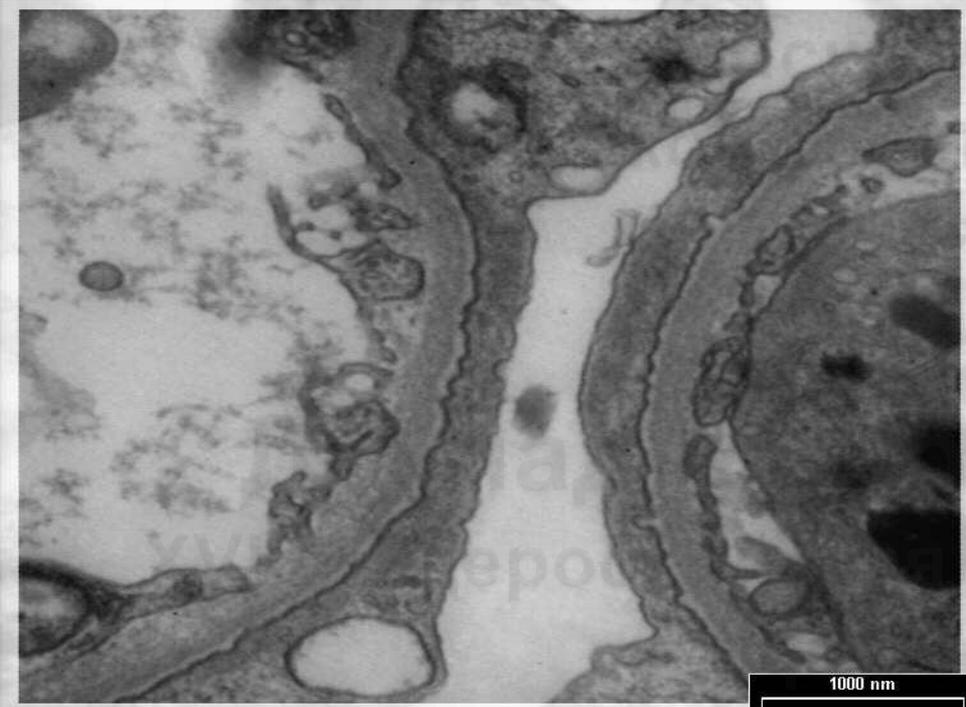
A.M.

<https://www.kidneyresearchcenter.org/42/Research/Podocyte-Biology-and-Glomerular-Diseases/Podocyte-signaling-and-glomerular-biology-%E2%80%93-Thomas-Benzing.htm>

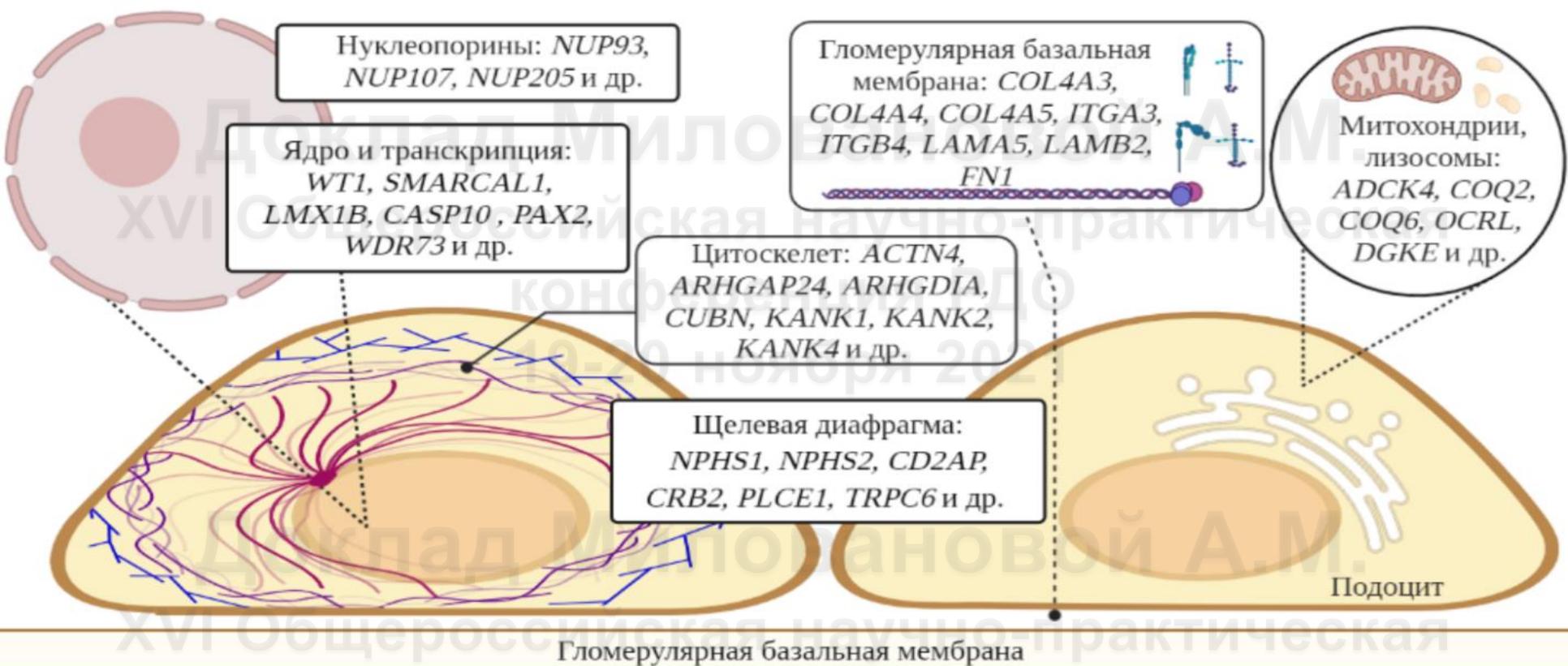


Электронная микроскопия

Доклад Миловановой А.М.



19-20 ноября 2021
Распластывание малых отростков



Эндотелиальная клетка

19-20 ноября 2021

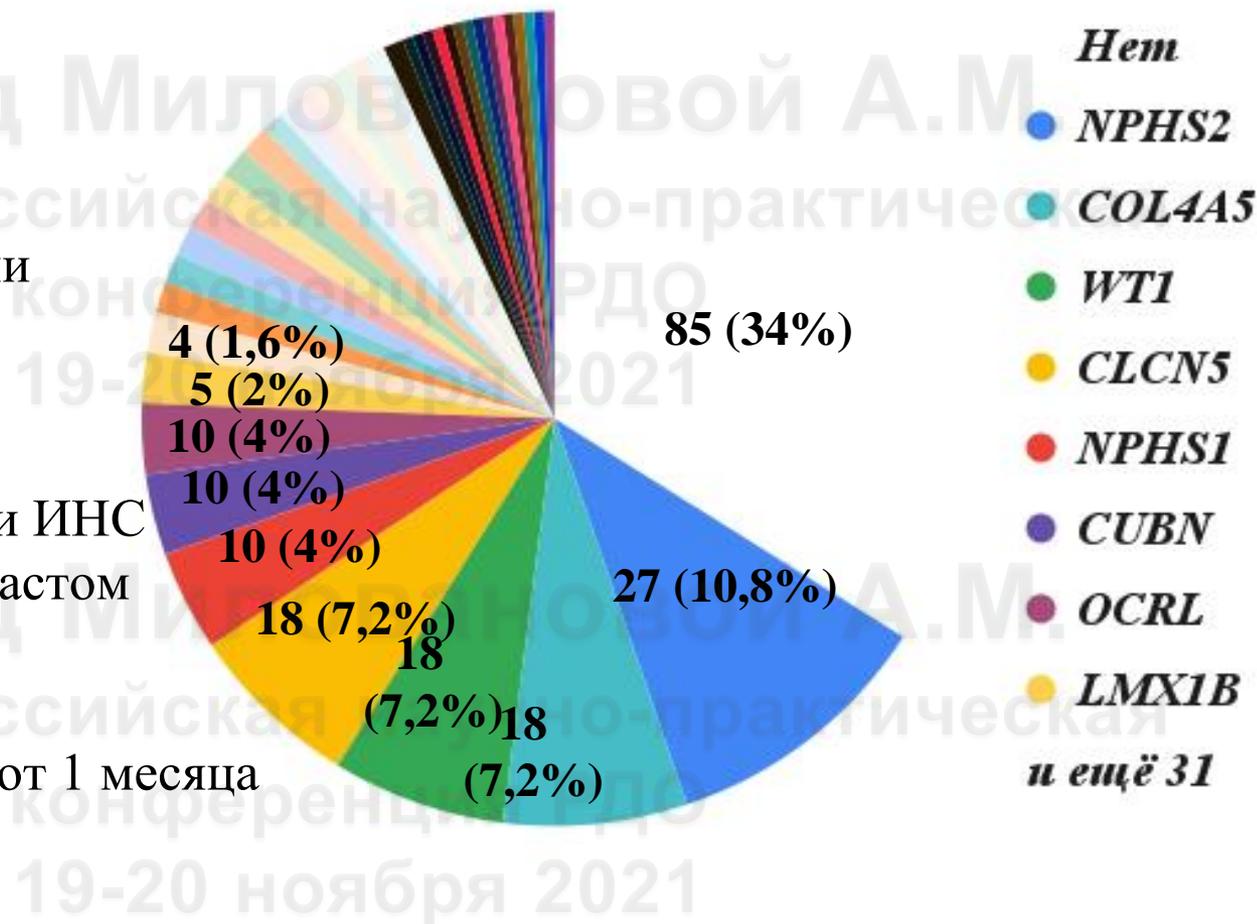


250 детей с первичным стероидрезистентным нефротическим синдромом

+ 280 детей с СРНС
- 30 детей с позитивными результатами иммунофлюоресценции

Итого: 99 детей с ВНС и ИНС
151 ребенок с НС с возрастом дебюта >1 года

Возраст детей составил от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев.



Всего в исследовании был выявлен 171 уникальный вариант в 40 генах.



Патология подоцина как самая частая причина генетического СРНС

Нонсенс-мутация *c.259G>T*, *p.E87**- у 14 (51,9%) детей, причем у 10 из них в ГОМОЗИГОТНОМ состоянии.

Вариант *c.868G>A*, *p.V290M* - у 6 детей (22,2%) и вариант *c.686G>A*, *p.R229Q* - у 6 детей (22,2%) - характерны для европейских этнических групп [1, 2, 3].

Интересно, что по нашим результатам у детей с патогенными вариантами в гене *NPHS2* часто имеются признаки соединительнотканного дефекта (множественные грыжи, пролапсы клапанов сердца, миопия) - у 18,5%.

1. Karle S. M. [и др.]. Novel mutations in *NPHS2* detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome // Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2002. № 2 (13). С. 388–393.
2. Kerti A. [и др.]. *NPHS2* *p.V290M* mutation in late-onset steroid-resistant nephrotic syndrome // Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2013. № 5 (28). С. 751–757
3. Lipska B. S. [и др.]. Mutational analysis in podocin-associated hereditary nephrotic syndrome in Polish patients: founder effect in the Kashubian population // Journal of applied genetics. 2013. № 3 (54). С. 327–333.

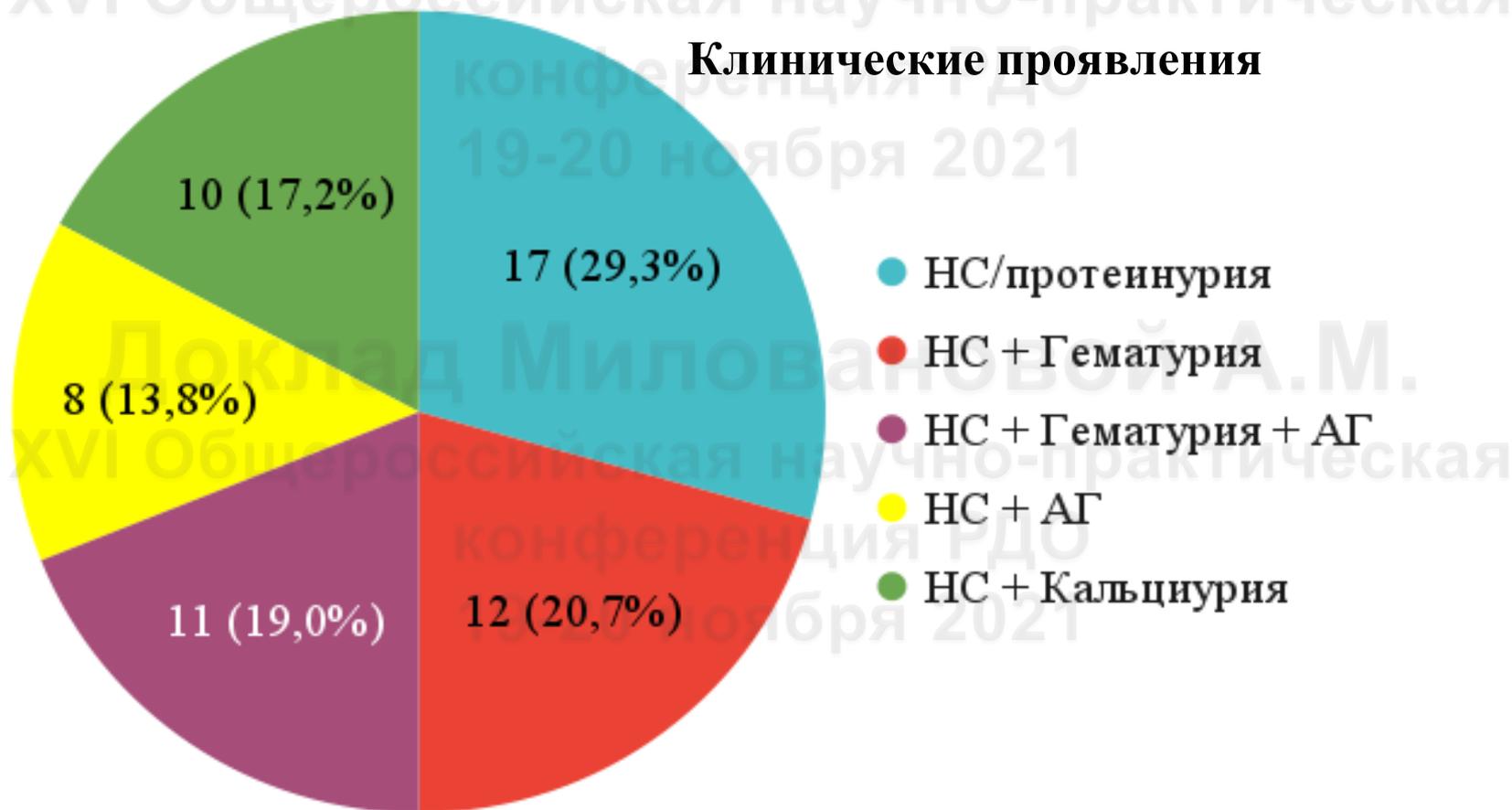


Врожденный нефротический синдром, N=58

Возраст - от 1 месяца до 17 лет 8 месяцев (средний возраст – 6 лет 9 месяцев, SD 8 месяцев).

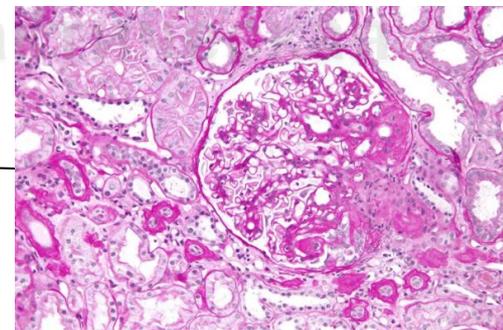
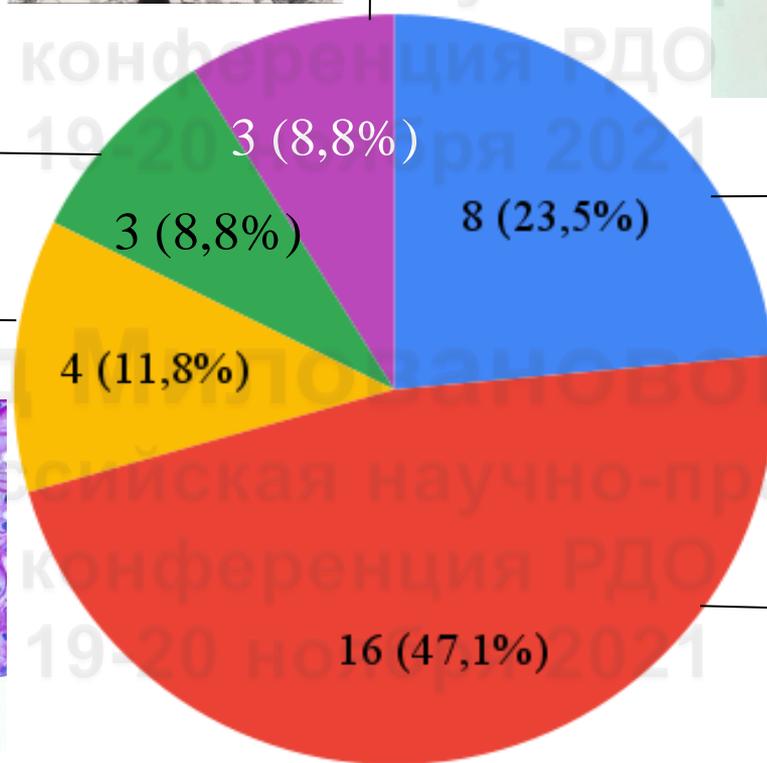
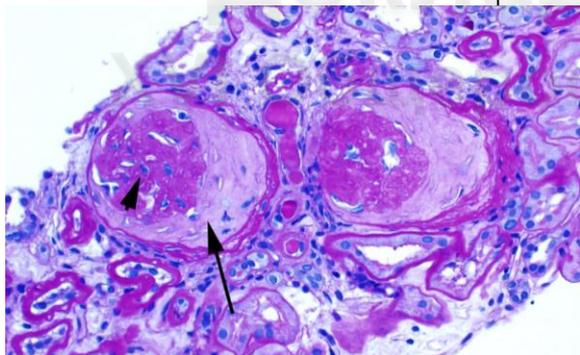
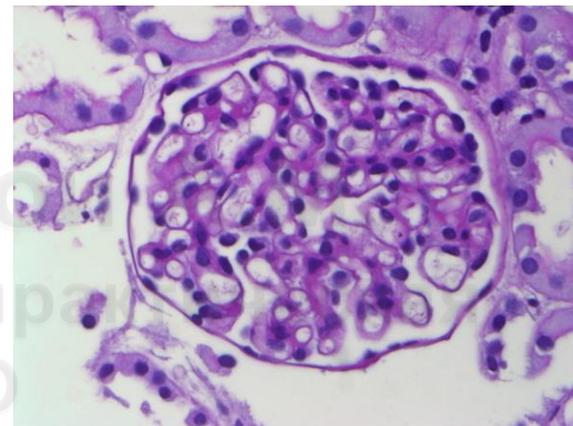
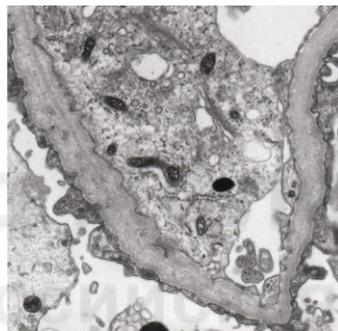
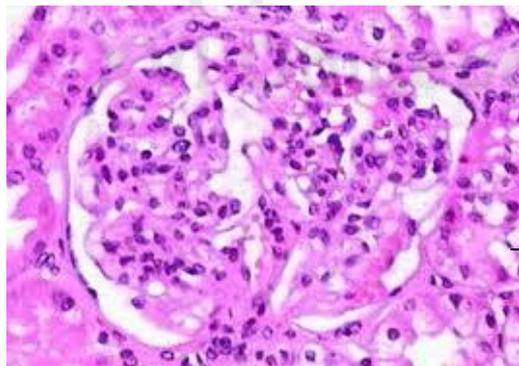
Преобладают мальчики (38 - 65,5%).

Клинические проявления





Врожденный нефротический синдром, N=34



● БМИ ● ФСГС ● ДМС и ГГС ● МезПГН ● Синдром Альпорта



Врожденный нефротический синдром, N=58

Доклад Миловановой А.М.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО
19-20 ноября 2021

● Щелевая диафрагма

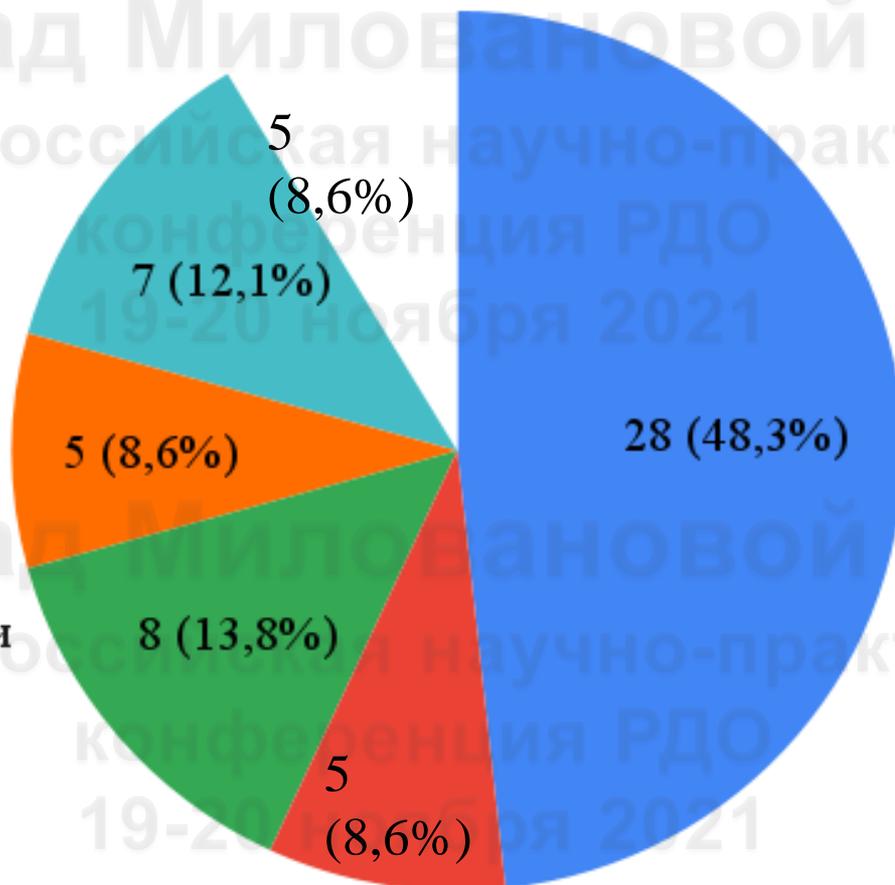
● ГБМ

● Ядро

● Лизосомы

● Фенокопии

Нет



Доклад Миловановой А.М.
XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО
19-20 ноября 2021



Врожденный нефротический синдром, N=53



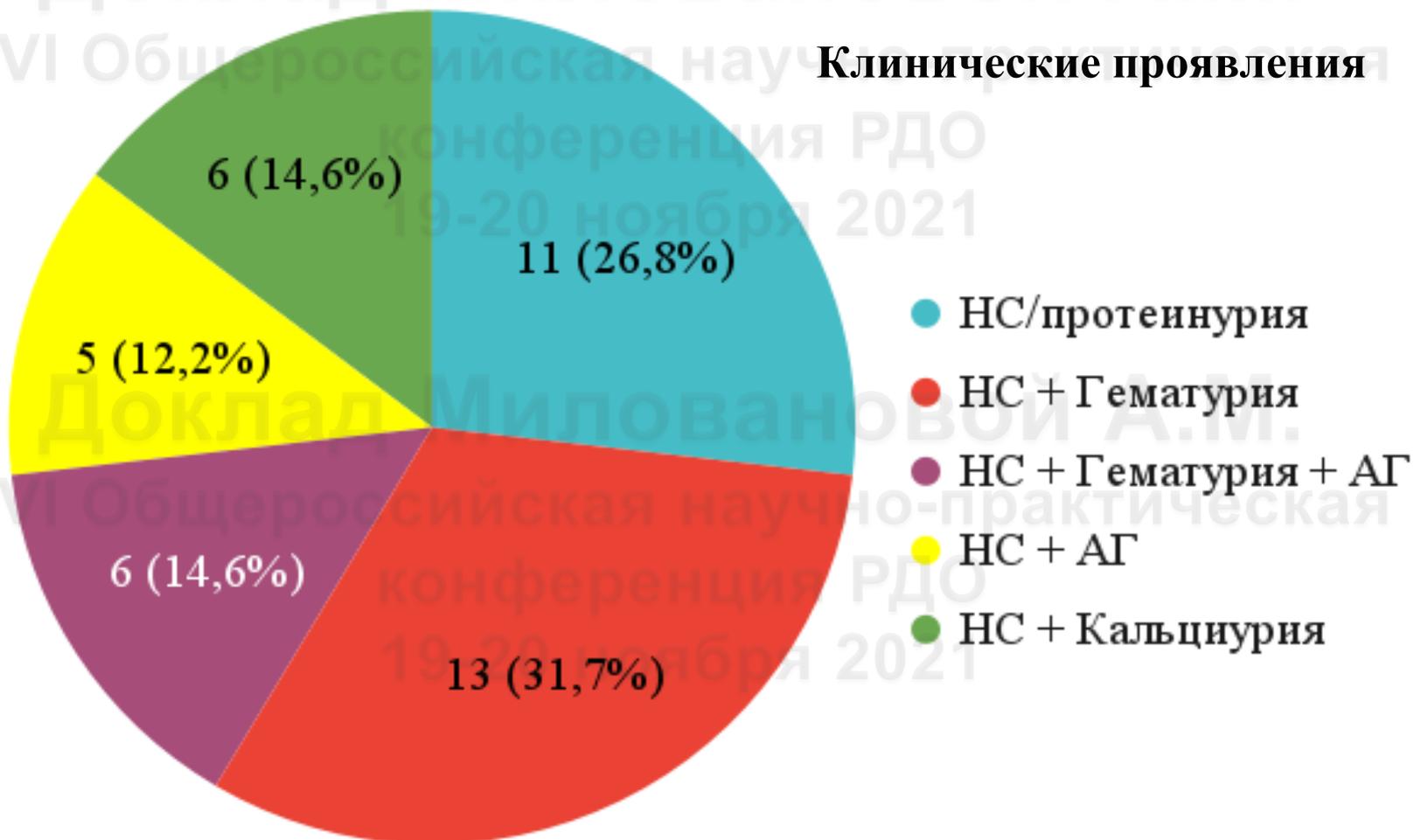


Инфантильный нефротический синдром, N=41

Возраст пациентов от 1 года 1 месяц до 17 лет 11 месяцев
(средний возраст 8 лет 10 месяцев, SD 60 месяцев).

Преобладают мальчики (24 - 58,5%).

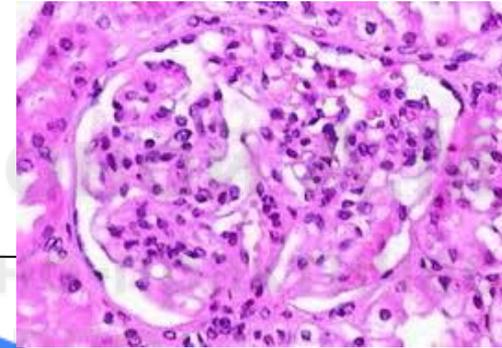
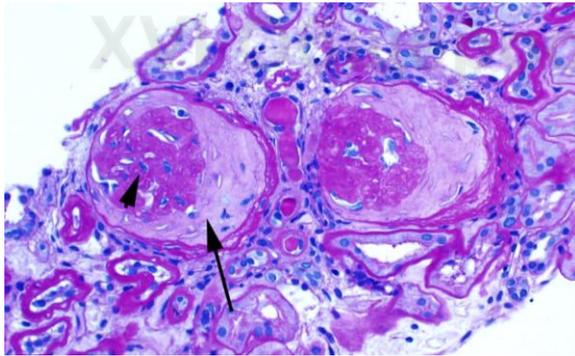
Клинические проявления



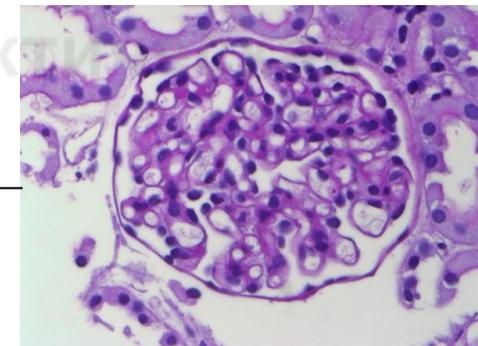
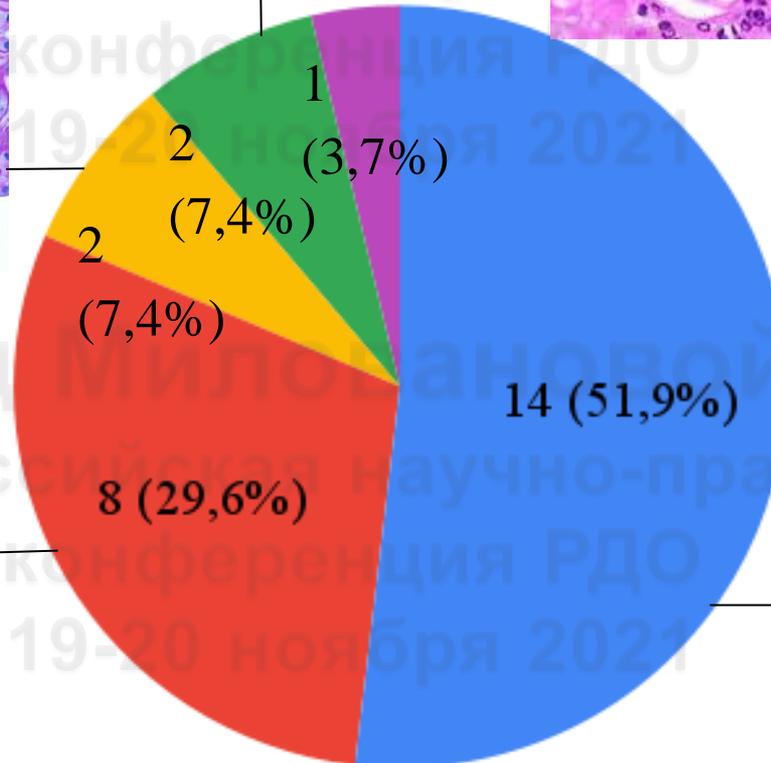
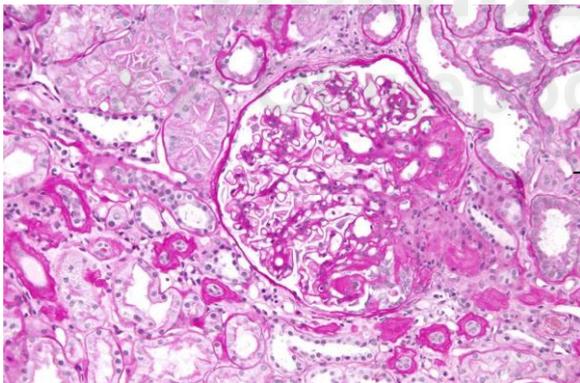


Инфантильный нефротический синдром, N=27

Доклад Милованова



Доклад Миловановой А.М.





Инфантильный нефротический синдром, N=41

Доклад Миловановой А.М.

XVI Общероссийская научно-практическая

конференция РДО

10 (24,4%)

6 (14,6%)

5
(12,2%)

7 (17,1%)

6
(14,6%)

3 (7,3%)

4 (9,8%)

Щелевая диафрагма

ГБМ

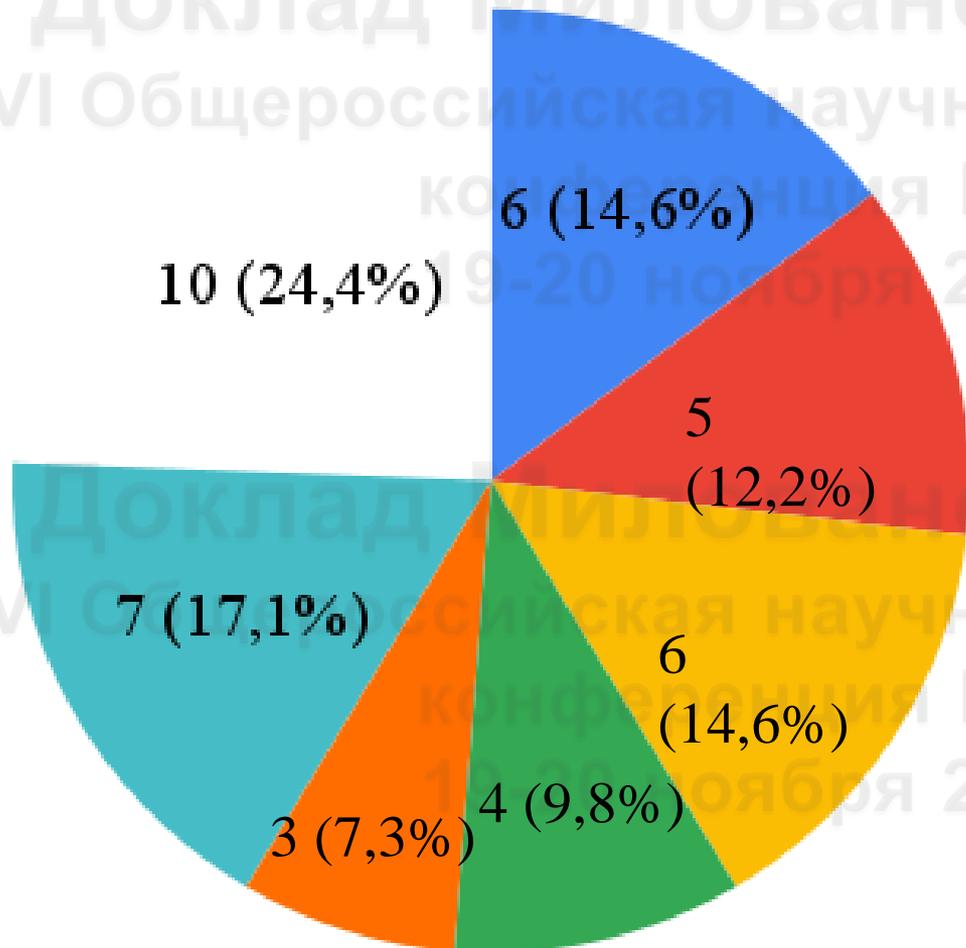
Цитоскелет

Ядро

Лизосомы

Фенокопии

Нет





Инфантильный нефротический синдром, N=31

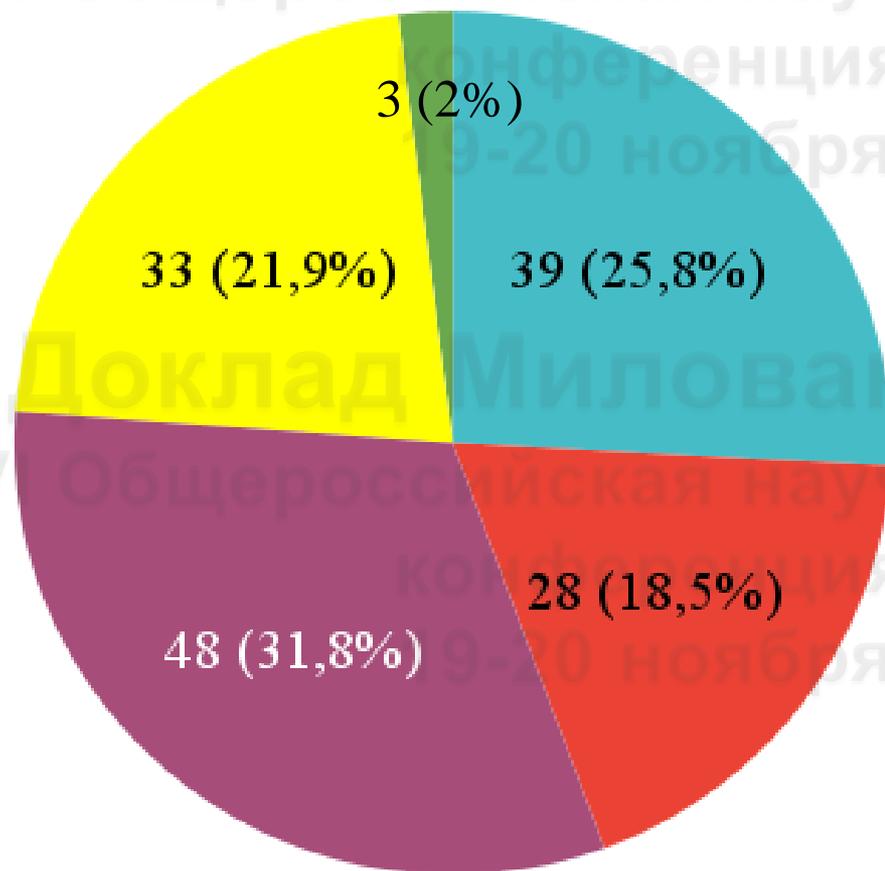




Стероидрезистентный нефротический синдром с возрастом дебюта старше 1 года, N=151

Возрасте от 1 года 6 месяцев до 17 лет 11 месяцев, средний возраст составил 10 лет 9 месяцев (SD 55 месяцев).

Незначительное преобладание мальчиков (80 - 53%)

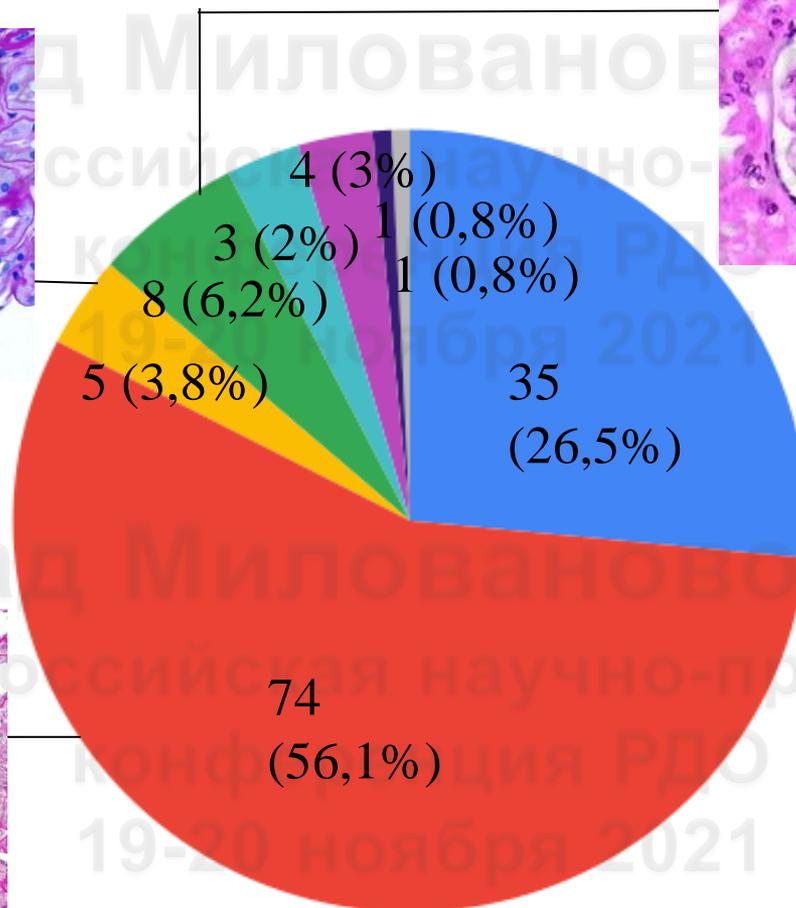
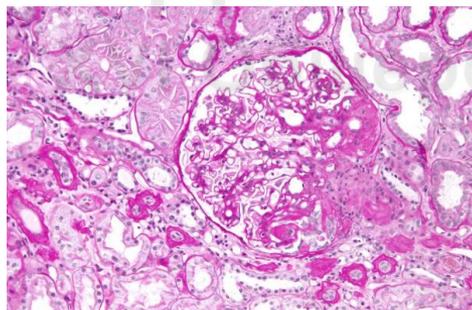
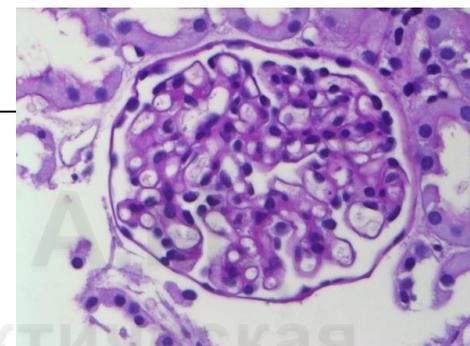
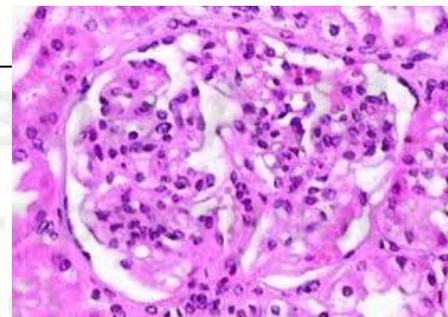
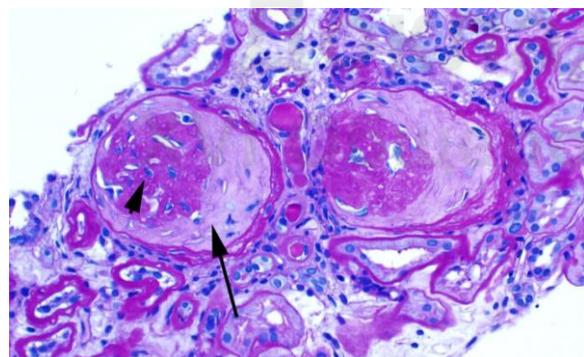


Клинические проявления

- НС/протеинурия
- НС + Гематурия
- НС + Гематурия + АГ
- НС + АГ
- НС + Кальциурия



Стероидрезистентный нефротический синдром с возрастом дебюта старше 1 года, N=132



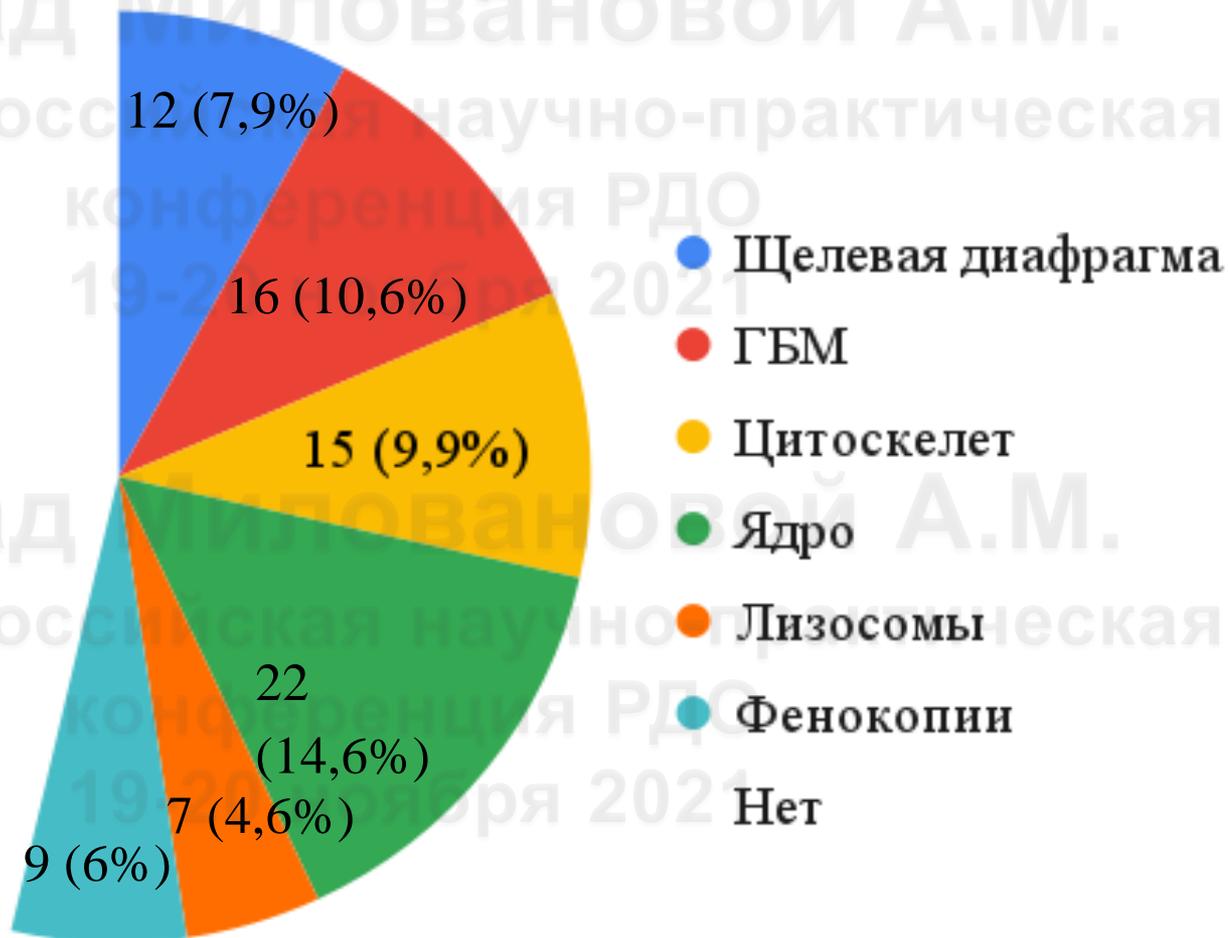
- БМИ
- ФСГС
- ДМС и ГГС
- МезПГН
- МН
- Синдром Альпорта
- Митохондриальная цитопатия
- С3-нефропатия



Стероидрезистентный нефротический синдром с возрастом дебюта старше 1 года, N=151

Доклад Миловановой А.М.

XVI Общероссийская научно-практическая
конференция РДО
19-20 ноября 2021



Доклад Миловановой А.М.

XVI Общероссийская научно-практическая
конференция РДО
19-20 ноября 2021



Стероидрезистентный нефротический синдром с возрастом дебюта старше 1 года, N=81

Доклад Миловановой А.М.

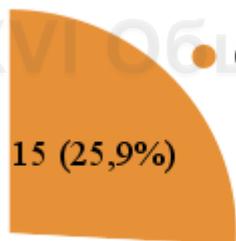
XVI Общероссийская научно-практическая
конференция РДО
19-20 ноября 2021





Отягощенность наследственного анамнеза и выраженность гипотиреоза как маркер выраженности протеинурии

Наследственный анамнез

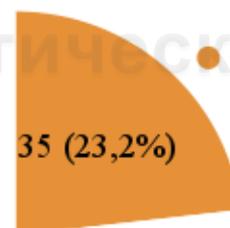


ВНС

Гипотиреоз

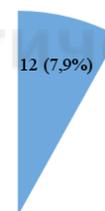
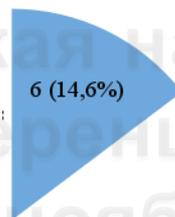
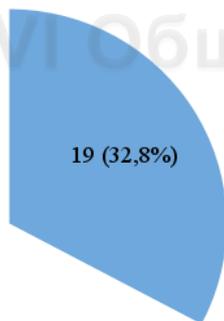


ИНС



СРНС с

возрастом дебюта >1 г





Сравнение клинико-генетических характеристик НС в зависимости от возраста дебюта

	Протеинурия	НС + Гематурия	НС + АГ	НС + Гематурия + АГ	НС + Кальциурия
ВНС, n=58	17 (29%)	12 (21%)	8 (14%)	11 (19%)	10 (17%)
ИНС, n=41	11 (27%)	13 (32%), p<0,001	5 (12%)	6 (14,5%)	6 (14,5%)
НС >1 г, n=151	39 (26%)	48 (18,5%)	33 (22%), p=0,006	48 (31,5%), p<0,001	3 (2%), p<0,001

* p указано у достоверно отличающихся значений



Клинические проявления заболевания в зависимости от наследственного анамнеза

Доклад Миловановой А.М.

XVI Всероссийская научно-практическая конференция РДО
19-20 ноября 2021

	НС/ протеину- рия	НС + Гематурия	НС + АГ	НС + Гематурия + АГ	НС + Кальци- урия p=0,001
Не отягощен, n=184	55 (30%)	34 (18%)	34 (18%)	53 (29%)	8 (4%)
Отягощен и/или близкородст- венный брак, n=66	12 (18%)	19 (29%)	12 (18%)	12 (18%)	11 (17%)

* p указано у достоверно отличающихся значений



Тип дебюта при поражении различных клеточных структур подоцитов и клубочкового фильтра

	р	ВНС	ИНС	НС >1 г
Нет	<0,001	5 – 8,6%	10 – 24,4%	70 – 46,4%
ЩД	<0,001	28 – 48,3%	6 – 14,6%	12 – 7,9%
ГБМ	0,842	5 – 8,6%	5 – 12,2%	15 – 9,9%
Цитоскелет	0,019	0	6 – 14,6%	16 – 10,6%
Транскрипция и ядро	0,811	8 – 13,8%	4 – 9,8%	20 – 13,2%
Лизосомы	0,514	5 – 8,6%	3 – 7,3%	7 – 4,6%
Фенокопии	0,15	7 - 12,1%	7 – 17,1%	11 – 7,3%



Экстраренальные проявления

Отмечены у 63,2% пациентов.

Наиболее часто:

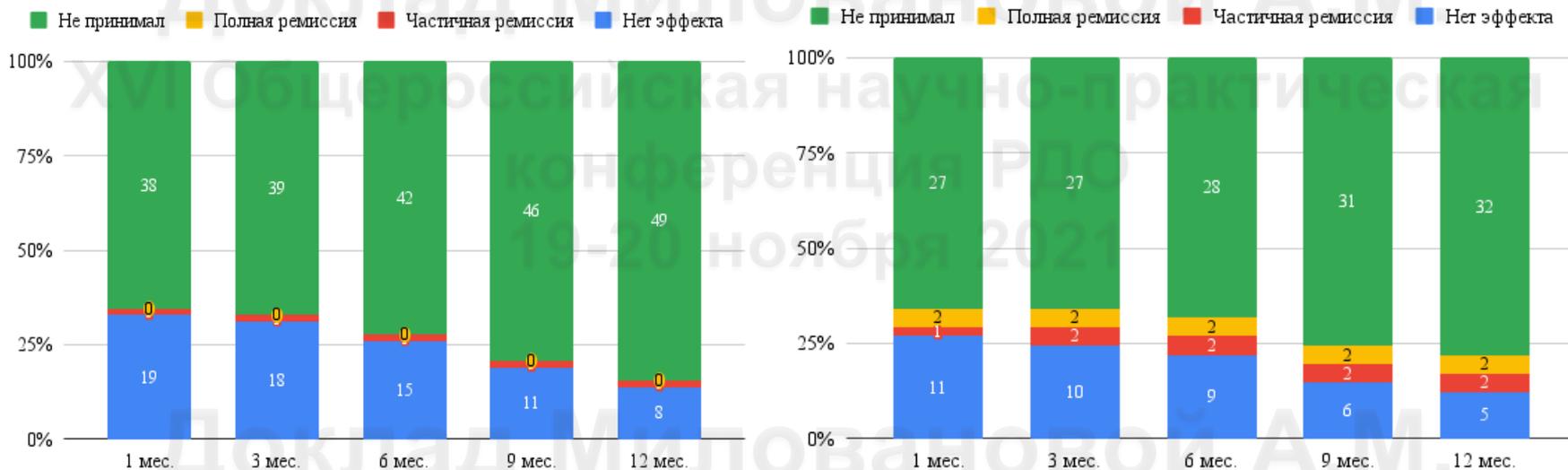
- нарушение зрения - у 54 детей (21,6%),
в т.ч. миопия средней и высокой степени,
астигматизм
- задержка психо-моторного развития и когнитивный дефицит – 34 ребенка (13,6%),
- множественные (более 5) стигмы дизэмбриогенеза – 36 детей (14,4%).



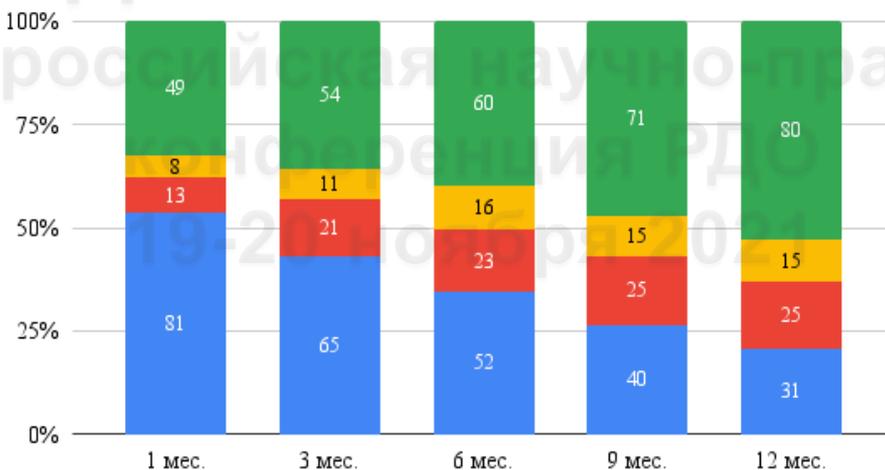


СРНС и ингибиторы кальцинейрина

Половине детей (136 – 54,4%) проводилась попытка патогенетической терапии ингибиторами кальцинейрина, полная ремиссия достигнута лишь у 18 детей (13,2%), частичная – у 28 детей (20,6%). Ремиссия носила кратковременный и нестойкий характер.



ВНС

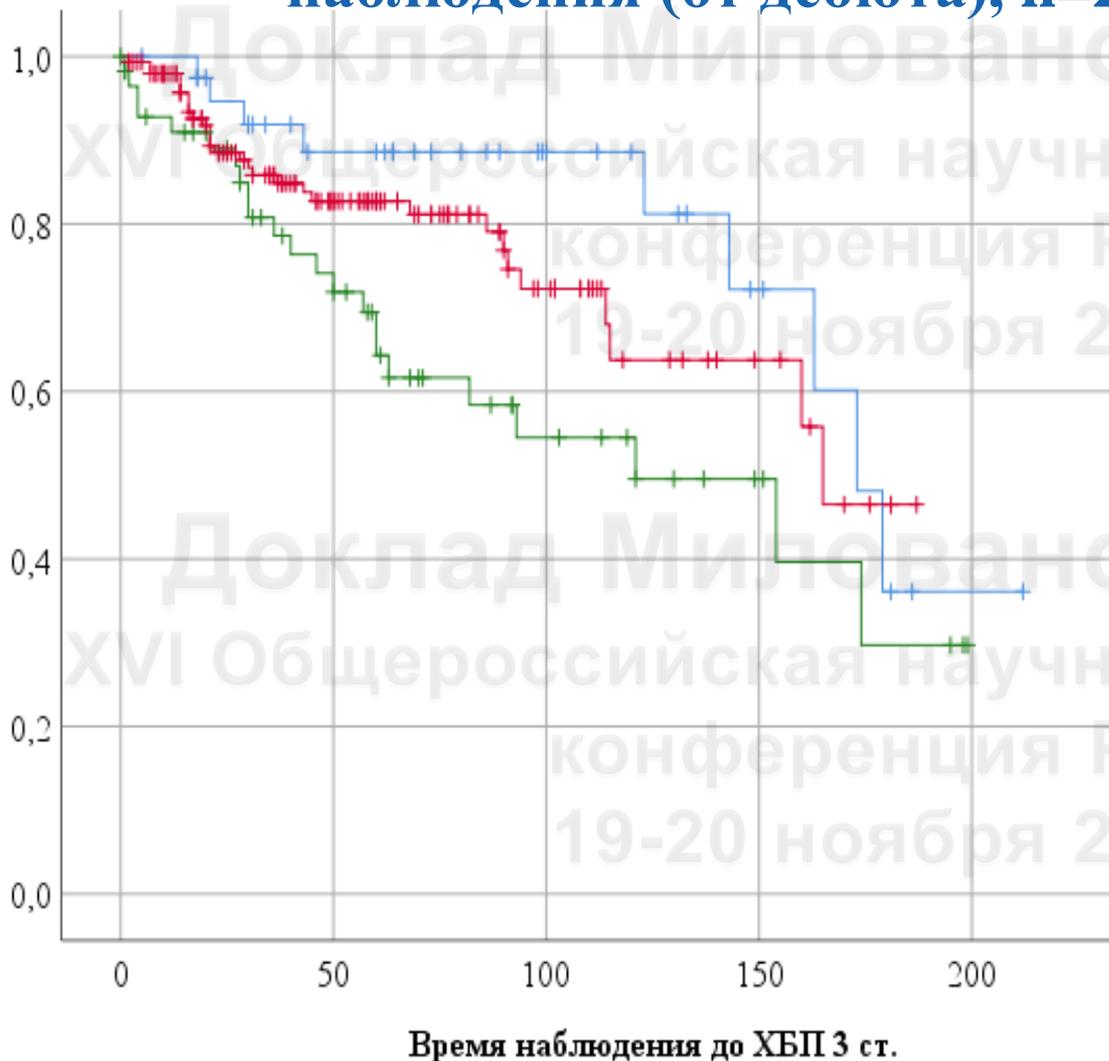


ИНС

СРНС >1 года

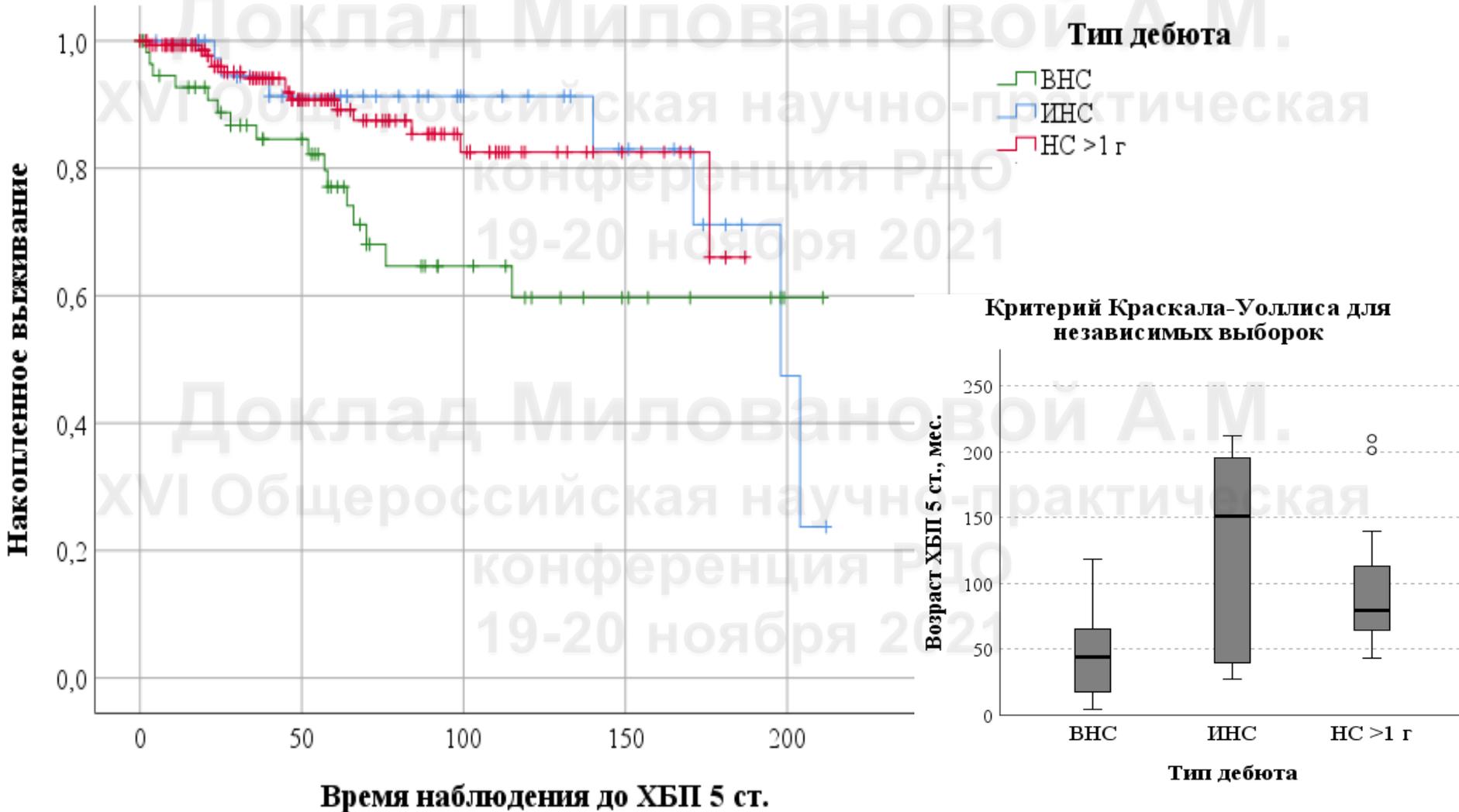


Кривая Каплана-Майера, отражающая прогрессирование до ХБП 3 ст. за время наблюдения (от дебюта), n=250.





Кривая Каплана-Майера, отражающая прогрессирование до ХБП 5 ст. за время наблюдения (от дебюта), n=250.





Кривая Каплана-Майера, отражающая прогрессирование до ХБП 5 ст. за время наблюдения (от дебюта), n=250.

Доклад Миловановой А.М.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО
19-20 ноября 2021

Доклад Миловановой А.М.

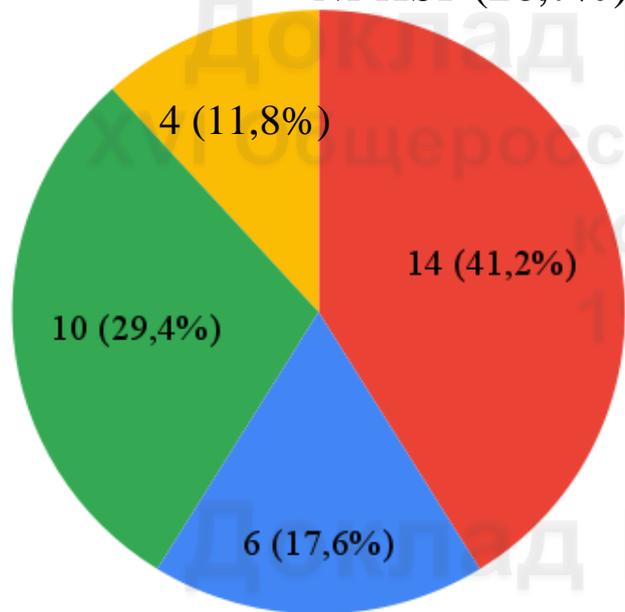
XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО
19-20 ноября 2021





Заместительная почечная терапия

Среди детей, снизивших функцию почек по клубочковой фильтрации до ХБП 5 ст., в группе ВНС преобладали дети с вариантами в генах *NPHS1* (26,7%), *NPHS2* (33,3%), *WT1* (26,6%).



● ГД

● ПД

● ГД+ПД

● Превентивная ТП

В группах ИНС и НС с возрастом дебюта старше 1 года не выделено генов, ассоциированных с большей вероятностью снижения функции почек.

Трансплантация почки у детей с СРНС

	ВНС	ИНС	НС >1 г
Нет	49	36	142
Родственная ТП	6	4	7
Трупная ТП	2	1	2
Родственная + трупная	1	0	0
Возврат заболевания в трансплантат	2	0	3



Выводы

1. Проведение молекулярно-генетического исследования у детей с дебютом НС на первом году жизни более информативно, чем инвазивный метод - пункционная нефробиопсия. Среди детей с ВНС и ИНС отмечается высокий процент генетически верифицированного НС - 85%, что существенно превышает долю детей с выявленными патогенными вариантами в группе с возрастом дебюта старше 1 года.

2. У детей с дебютом НС на первом году жизни превалируют патогенные варианты в генах *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, что может быть использовано при таргетном молекулярно-генетическом обследовании российских детей. Также в рамках настоящего исследования удалось выявить мажорные для российской группы детей варианты (*NPHS2* с.259G>T, р.Е87*, с.868G>А, р.V290M, с.686G>А, р.R229Q; *NPHS1* с.3478C>T, р.R1160*).



Выводы

3. Наличие экстраренальных проявлений и характерная фенотипическая картина могут сузить круг диагностического поиска до одного гена, патогенетически ответственного за развитие НС.
4. С помощью комплексной оценки выявленного патогенного варианта и морфологической картины можно прогнозировать вероятные исходы и скорость прогрессирования до ХБП 5 ст.
5. Дети с ранним дебютом заболевания прогрессируют быстрее, что отчасти объясняется большей долей верифицированных генетических вариантов.
6. Несмотря на общепринятое мнение об отсутствии эффекта ингибиторов кальцинейрина у детей с наследственными вариантами НС, у небольшого процента данная терапия эффективна.
7. Проведение трансплантации почки в описанной группе детей перспективно в связи с низкими рисками возврата заболевания в трансплантат.